

Orientação para testes de laboratório dos EUA para infecção pelo zika vírus

16 de novembro de 2016

Índice

Visão geral.....	1
Métodos de teste.....	2-5
Informações detalhadas das amostras	6-8
Visão geral de algoritmos de teste	8-10
Uso de ensaios do CDC	10
Relatórios	11
Referências	12
Algoritmos de teste.....	13-15

Visão geral

Os testes de amostras nos Estados Unidos e territórios norte-americanos para determinar uma possível infecção pelo zika vírus devem ser limitados às amostras coletadas de pacientes que atendam aos critérios clínicos e epidemiológicos do CDC para testes¹. Os sinais clínicos e os sintomas associados com a infecção pelo zika vírus são discutidos aqui:

<http://www.cdc.gov/zika/symptoms/index.html>. É importante observar que a infecção pelo zika vírus pode provocar sinais e sintomas semelhantes aos observados em pacientes com outras infecções de vírus transmitidos por artrópode (arbovírus), inclusive vírus da dengue, um flavivírus relacionado, e o vírus chikungunya, um alfavírus não relacionado. Também é importante observar que o resultado positivo para um destes vírus não elimina a possibilidade de infecção por outros. É rara a ocorrência de coinfeção de zika vírus e vírus da dengue ou chikungunya, mas possível.

As informações e orientações atuais para a resposta dos EUA ao zika estão disponíveis no site sobre zika do CDC:

<http://www.cdc.gov/zika/index.html>. As informações específicas para laboratórios estão disponíveis em <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/index.html>.

As informações e orientações atuais específicas para o zika vírus em Porto Rico podem ser encontradas no site do Departamento de Saúde de Porto Rico: <http://www.salud.gov.pr/Sobre-tu-Salud/Pages/Condiciones/Zika.aspx>.

O teste de infecção pelo zika vírus é complicado pelo aparecimento e desaparecimento temporal de analitos biológicos na pessoa infectada e, portanto, muitas vezes são necessários vários testes e tipos de amostra para o estabelecimento de um diagnóstico laboratorial definitivo de infecção pelo zika vírus. O RNA viral é o primeiro analito que pode ser detectado em uma pessoa infectada em vários tipos de amostras. No sangue, à medida que a reação imune se desenvolve (aumento de concentrações de IgM), os níveis de RNA viral diminuem. No entanto, o RNA viral pode ser detectável em algumas pessoas infectadas por períodos mais longos em certos tipos de amostras.

Os algoritmos de testes completos são apresentados no final deste documento. **Soro e urina são as principais amostras de diagnóstico para a infecção pelo zika vírus.** Outros tipos de amostras, como plasma, sangue total, líquido cefalorraquidiano

¹ O termo "critérios clínicos e epidemiológicos" refere-se a fatores como sintomas, gravidez e risco de exposição. Consulte a atual orientação clínica do CDC: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>

(LCR), e líquido amniótico têm autorização para uso com alguns testes que tenham recebido uma Autorização de Uso de Emergência (EUA) da Food and Drug Administration (FDA). **Para todos os testes de diagnóstico realizados em tipos de amostras que não o soro, também é necessário obter simultaneamente uma amostra de soro para teste de reação para IgM.** Reveja as instruções de teste para determinar os tipos de amostras aceitáveis para um determinado teste. Os algoritmos de teste apresentados no fim do presente documento devem ser utilizados para determinar a ordem de teste, com base na presença de sintomas, estado de gravidez e o período entre o início dos sintomas ou a exposição e a coleta de amostras. Para pessoas sintomáticas, o período entre o início dos sintomas e a coleta de amostras dita a ordem de teste. Para gestantes assintomáticas que atendem aos critérios epidemiológicos para testes, o período entre a exposição ou retorno da viagem dita a ordem de teste. As instruções de uso para cada teste EUA autorizado podem ser encontradas no item "Labeling" (Rótulo) no site da FDA em:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>

Segurança biológica

Para garantir a segurança de laboratório ao trabalhar com o zika vírus, consulte a Orientação do CDC para transporte e manuseio de amostras de diagnóstico e para trabalho com o zika vírus no laboratório:

<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-safety.html>. Consulte Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) para obter mais informações de biossegurança sobre arbovírus e para conhecer práticas de biossegurança em laboratório: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/index.htm>.

Métodos de teste

Testes moleculares

A detecção de RNA do zika vírus em qualquer tipo de amostra aceitável deve ser interpretada como uma evidência suficiente de que um indivíduo está infectado com zika. Amostras de indivíduos sintomáticos no início do curso da doença (menos de 14 dias após o início da doença) podem ser eficazes no diagnóstico de uma infecção recente pelo zika vírus. No entanto, a incapacidade de detectar o RNA do zika vírus (ou seja, resultado negativo em um teste molecular) não exclui a possibilidade de infecção pelo zika vírus, e, portanto, o soro deve ser analisado pelo teste de reação de anticorpos IgM (serológico). Em situações em que há maior risco de infecções virais de zika, dengue e chikungunya, a utilização do ensaio Triplex RT-PCR em tempo real (Trioplex) autorizado pela FDA, que permite a detecção e diferenciação simultâneas de RNA de todos esses vírus, pode ser vantajosa.

Vários testes de ácido nucleico (NAT) receberam Autorização de Uso de Emergência (EUA) da FDA. A FDA mantém uma lista em seu site de todas as EUA para o zika vírus. Consulte o site da FDA para obter a lista atual de ensaios disponíveis e cartas de autorização, fichas técnicas e rotulagem de produtos associadas. Informações adicionais específicas sobre ensaios (por exemplo: características de desempenho) estão incluídas no rótulo.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>.

Informações sobre os testes moleculares que foram autorizados pela FDA para detecção de arbovírus que não o zika podem ser encontradas no banco de dados pesquisável por este link:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/510kClearances/ucm089319.htm>

Métodos de detecção de anticorpos:

Anticorpos (IgM) dirigidos contra o zika vírus normalmente surgem depois que o RNA viral se torna indetectável. Se a

amostra de soro a ser testada foi colhida ≥ 14 dias após o início dos sintomas (para pessoas sintomáticas) ou exposição ao vírus definida (para gestantes assintomáticas), primeiramente serão realizados testes que detectam IgM antizika no algoritmo de teste.

O zika vírus e o vírus da dengue têm apresentações clínicas, ciclos de transmissão e distribuição geográfica semelhantes, e a reatividade cruzada em ensaios sorológicos para esses vírus é comum. O teste IgM para dengue deve ser realizado em qualquer pessoa sintomática com exposição potencial à dengue. Atualmente, um teste IgM para zika com EUA autorizada pela FDA recomenda o teste de acompanhamento com um dispositivo de IgM para dengue autorizado pela FDA quando a interpretação final for "Suspeita de positivo para outro flavivírus" em razão da inclusão de um controle de reação cruzada que inclui um antígeno do vírus da dengue. Este mesmo teste também recomenda o teste de acompanhamento com um dispositivo de IgM para vírus do Nilo Ocidental autorizado pela FDA quando a interpretação final for "Suspeita de positivo para outro flavivírus", uma vez que o outro componente do controle de reação cruzada é o antígeno do vírus do Nilo Ocidental. Para as pessoas que estiveram em regiões com conhecida atividade de flavivírus endêmico (por exemplo: vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite de Saint Louis) durante o período de exposição potencial, deve ser considerado o teste IgM para infecções virais usando um ensaio autorizado pela FDA, se disponível. Para obter mais informações sobre o vírus do Nilo Ocidental, consulte o seguinte link: <http://www.cdc.gov/westnile/index.html>. Uma vez que as infecções com outros arbovírus, incluindo o vírus chikungunya, também podem produzir sintomas semelhantes aos da infecção pelo zika vírus, muitas vezes é necessário realizar testes adicionais para outro arbovírus, a fim de se obter um diagnóstico. Para pessoas com risco de exposição ao chikungunya e doença clinicamente compatível², testes IgM antichikungunya também devem ser realizados.

A FDA mantém uma lista em seu site de todas as EUA para o zika vírus. Consulte o site da FDA para obter a lista atual de ensaios disponíveis e cartas de autorização, fichas técnicas e rotulagem de produtos associadas. Informações específicas sobre ensaios (por exemplo: características de desempenho) estão incluídas no rótulo.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

² Informações clínicas sobre a infecção por vírus chikungunya, incluindo orientações sobre avaliação clínica, podem ser encontradas no site do CDC: www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html

Ensaio sorológicos para arborvírus que não o zika vírus que foram autorizados pela FDA e/ou estarão comercialmente disponíveis a partir de 16 de novembro de 2016.

Ensaio	Tipo de amostra aceitável
<i>IgM antidengue</i> DENV Detect IgM Capture ELISA (InBios, USA) <i>Laboratórios comerciais com recursos:</i> Focus Diagnostics (http://www.focusdx.com) ARUP Laboratories (http://www.aruplab.com) Quest Diagnostics (http://www.questdiagnostics.com) Mayo Medical Laboratories (http://www.mayomedicallaboratories.com/)	Soro
<i>IgM antichikungunya</i> <i>Laboratórios comerciais com recursos:</i> Focus Diagnostics (http://www.focusdx.com/) ARUP Laboratories (http://www.aruplab.com/) Mayo Medical Laboratoires (http://www.mayomedicallaboratories.com/)	Soro
<i>IgM antivírus do Nilo Ocidental</i> Euroimmun Anti-West Nile Virus ELISA (IgM)	Soro, plasma
Spectral West Nile Virus IgM Status Test	Soro, plasma
West Nile Detect IgM ELISA (InBios, USA)	Soro
West Nile Virus IgM Capture ELISA, Model E-WNV02M (Panbio Limited, AU)	Soro
West Nile Virus IgM Capture ELISA (Focus Technologies, Inc. USA) West Nile Virus IgM Capture ELISA, Model ELO300M (Focus Technologies, Inc. USA)	Soro

Confirmação de resultados reativos do IgM antizika e resultados negativos do IgM antidengue por teste de neutralização por redução de placas (PRNT):

Atualmente, nos Estados Unidos e na maioria dos territórios norte-americanos, quando o ensaio imunossorvente por ligação enzimática (ELISA) de captura de anticorpos IgM indica a presença de anticorpos IgM antizika (resultado positivo para zika vírus positivo, duvidoso, suspeito ou possível), o teste de neutralização por redução de placas (PRNT), que mede anticorpos neutralizadores específicos do vírus para zika e outros flavivírus endêmicos, é necessário para o diagnóstico. O PRNT deve ser realizado pelo CDC ou por laboratório qualificado pelo CDC. Se o teste ELISA indicar um resultado positivo ou duvidoso para infecção por dengue, devem ser realizados testes de confirmação, conforme indicado no rótulo do ensaio IgM.

Dado o elevado grau de reatividade cruzada de anticorpos observada com infecções por zika e dengue, os resultados dos testes de PRNT para zika/dengue devem ser interpretados em conjunto com os resultados iniciais do ensaio IgM para avaliar o estado e o momento da infecção. A orientação CDC Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Results (Rabe et al., 2016, <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6521e1.htm>) contém informações específicas que orientam a interpretação geral de resultados combinados dos testes ELISA e PRNT para zika vírus e vírus da dengue. No

entanto, o PRNT nem sempre é capaz de fornecer uma determinação definitiva dos flavivírus específicos que causam uma infecção recente, particularmente em pessoas com histórico anterior de infecção por flavivírus. Por essa razão, a confirmação pelo PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente em Porto Rico, onde o vírus da dengue é endêmico e é provável que ocorra reatividade cruzada na maioria dos casos. Os dados de vigilância de Porto Rico sobre flavivírus em circulação no momento devem ser usados em conjunto com os resultados de testes laboratoriais sorológicos para orientar o monitoramento clínico do paciente.

Para obter informações adicionais, consulte a orientação do CDC sobre monitoramento clínico de pacientes com resultados de testes positivos: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>.

As seguintes interpretações de resultados de testes PRNT são possíveis para dengue e zika, como base na detecção de IgM por teste ELISA e os níveis de concentração de anticorpos neutralizantes identificados no PRNT. Os resultados abaixo serão determinados pelos laboratórios que realizam o PRNT.

Interpretação dos testes de anticorpos^{*,**}
Infecção recente pelo zika vírus†
Infecção recente pelo vírus da dengue†
Infecção recente por flavivírus; não é possível identificar o vírus específico†
Nenhuma evidência de infecção por zika vírus ou vírus da dengue
Evidência de infecção pelo zika vírus; não é possível determinar o momento§
Evidência de infecção pelo vírus da dengue; não é possível determinar o momento§
Evidência de infecção por flavivírus; não é possível determinar o vírus específico nem o momento [§]
Suspeita de infecção recente pelo zika vírus ^{†,§}
Suspeita de infecção recente pelo vírus da dengue ^{†,§}
Suspeita de infecção recente por flavivírus ^{†,§}
Resultados duvidosos [§]
Resultados inconclusivos [§]
Nenhuma evidência de infecção recente por zika vírus ou vírus da dengue

*Para pessoas com suspeita de doença causada pelo zika vírus, o NAT para RNA do zika vírus deve ser realizado nas amostras coletadas <14 dias após o início dos sintomas.

†Na ausência de teste de ácido nucleico NAT para RNA, testes negativos para Igm ou anticorpos neutralizantes em amostras coletadas <7 dias após o início da doença podem refletir coleta antes do desenvolvimento de anticorpos detectáveis, e não elimina a infecção pelo vírus para o qual o teste está sendo realizado.

§O resultado positivo de IgM do zika é informado como “suspeita de positivo” para indicar a necessidade de realizar o PRNT confirmatório.

¶Informe qualquer resultado positivo ou duvidoso de IgM do zika ou dengue ao departamento de saúde estadual ou local.

**Para resolver resultados falso positivos que podem ser causados por reatividade cruzada ou reatividade não específica, a suspeita de resultados positivos de IgM do zika deve ser confirmada com concentrações de PRNT para zika, dengue e outros flavivírus aos quais a pessoa possa ter sido exposta.

Adaptado de CDC Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Results. (Rabe et al., 2016)

Observação: O PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente em Porto Rico para amostras que têm interpretações “positiva, suspeita, duvidosa ou possível” de zika com base em testes IgM para zika com autorização EUA atuais.

Informações detalhadas para tipos de amostras aceitáveis para teste do zika

As informações abaixo descrevem as características mais detalhadas sobre os vários tipos de amostras que foram validadas para uso com testes de diagnóstico do zika vírus. **É importante notar que o soro é necessário para todos os algoritmos de diagnóstico e, por conseguinte, uma amostra de soro pareada tem de ser apresentada juntamente com todos os outros tipos de amostras listados abaixo.**

Nota para os profissionais de saúde: Para determinar os tipos de amostra que podem ser testados e para requisitos de coleta, manuseio e armazenamento de uma amostra específica, consulte o laboratório de análise ou as informações do rótulo para os testes atuais com Autorização de Uso de Emergência.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Soro

O soro deve ser enviado para todas as pessoas testadas para infecção pelo zika vírus. O soro pode ser testado para a presença de ácido nucleico viral (por exemplo: RNA) e anticorpos antivirais para zika, dengue e chikungunya. Veja os algoritmos nas páginas 13 a 15 para esclarecimento. O RNA do zika vírus, do vírus da dengue e chikungunya é geralmente detectável no soro durante a fase aguda da infecção (<14 dias após o início da doença). Existem dados que indicam que o RNA do zika vírus pode ser detectável no soro de alguns pacientes por um longo período de tempo (Bingham et al., 2016). Os níveis de anticorpos IgM antizika em indivíduos infectados geralmente aparecem na primeira semana após o início dos sintomas e persistem por cerca de 8 a 12 semanas (Rabe et al., 2016).

Nota para os profissionais de saúde: O soro deve ser coletado em um tubo separador de soro e centrifugado para evitar hemólise. O soro deve ser, em seguida, decantado para um frasco de plástico para o transporte, tal como descrito na orientação do CDC para coleta e transporte de amostras.

Urina

O RNA do zika vírus foi detectado na urina por um período maior do que no soro (Bingham et al., 2016). Com base em um número limitado de casos, a detecção de RNA do zika vírus foi demonstrada até 14 dias após o início dos sintomas. Atualmente não há dados para apoiar a recomendação de testar a urina além dos 14 dias após o início dos sintomas em mulheres que não estão grávidas. Para pessoas sintomáticas em <14 dias após o início dos sintomas, a urina e o soro devem ser coletados e testados por NAT para RNA do zika (MMWR, 2016).

Nota para os profissionais de saúde: Não envie urina em copos de coleta para teste do zika vírus. A urina deve ser enviada em frasco limpo com tampa de rosca e anel de vedação para evitar vazamentos durante o transporte. Para testes de crianças, entre em contato com o laboratório que realiza os testes para saber os requisitos de coleta. Consulte abaixo as considerações relativas a testes RNA em mulheres grávidas e bebês.

Sangue total (EDTA ou outro anticoagulante de acordo com o rótulo da EUA).

Evidências recentes sugerem que o RNA do zika vírus pode ser detectado por um longo período de tempo no sangue total, ao contrário do acontece com o soro de pessoas infectadas (Lustig et al., 2016). Dados sistemáticos que descrevem a persistência do RNA do zika vírus no sangue total são limitados. Neste momento, o CDC recomenda que, para os indivíduos sintomáticos em até 14 dias após o início dos sintomas e gestantes assintomáticas em até 14 dias após

possível exposição ao zika vírus, o sangue total possa ser coletado juntamente com soro e testado por NAT para RNA do zika de acordo com o rótulo da EUA.

Nota para os profissionais de saúde: Confirme com o seu laboratório de testes se ele pode aceitar amostras de sangue total antes de coletar e enviar esse tipo de amostra.

Líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano não é uma amostra de diagnóstico principal para testes do zika vírus. No entanto, se o LCR for obtido durante a avaliação por outras razões (por exemplo: anormalidades/sintomas presentes no bebê <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>), a amostra pode ser testada para a presença de anticorpos IgM antizika por ELISA e para a presença de RNA do zika vírus por alguns métodos moleculares. O LCR, juntamente com uma amostra de soro pareada, deve ser testado pelo NAT para RNA do zika se coletado <14 dias após o início dos sintomas. O LCR e o soro devem ser testados por métodos de detecção de anticorpos se coletados em >14 dias após o início dos sintomas, ou se PCR for negativo em amostras coletadas em <14 dias após o início dos sintomas.

Líquido amniótico

Se indicado, o líquido amniótico pode ser testado por alguns métodos moleculares autorizados de uso de emergência, juntamente com amostras de soro e urina pareadas. A consideração da amniocentese deve ser individualizada, pois os dados de sensibilidade e especificidade dos testes de zika vírus em diferentes momentos durante a gravidez para diagnosticar a infecção congênita pelo zika vírus são limitados. A presença de RNA do zika vírus no líquido amniótico pode indicar infecção no feto; entretanto, um resultado negativo não exclui infecção congênita pelo zika vírus. Consulte Oduyebo et al, 2016, http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e1.htm?s_cid=mm6529e1_e para obter mais informações sobre o teste do líquido amniótico.

Amostras de tecidos

Atualmente não há testes autorizados pela FDA para teste do zika vírus a partir de amostras de tecido; no entanto, testes de zika vírus, vírus da dengue e chikungunya em tecidos fixados e congelados no CDC podem ser considerados, de acordo com o caso. Os tecidos fixados são os preferidos. Pedidos para testes devem ser coordenados por meio do departamento de saúde local ou estadual, e é necessária uma pré-aprovação antes da solicitação junto ao CDC. Informações adicionais sobre procedimentos de coleta e envio de amostras estão disponíveis no site do CDC:

<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-tissues.html>.

Outros tipos de amostras

Os laboratórios têm realizado testes em amostras como sêmen e saliva, mas atualmente não há testes autorizados pela FDA cujo desempenho com esses tipos de amostra tenha sido estabelecido (Bingham et al., 2016, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e2>).

Encaminhamento de amostras

Os profissionais de saúde e de laboratórios são orientados a direcionar solicitações de teste de zika vírus ao seu laboratório de saúde pública local ou estadual, ou a um laboratório comercial que realize teste do zika vírus usando um ensaio autorizado com desempenho analítico e clínico comprovado. Os profissionais de saúde e de laboratórios devem seguir as orientações do departamento de saúde pública estadual ou local sobre procedimentos de notificação de casos suspeitos de infecção pelo zika vírus.

Os laboratórios de saúde pública, que não sejam laboratórios de teste do zika vírus designados pelo CDC, devem trabalhar com o seu departamento de saúde pública estadual, local ou territorial para testes de amostras suspeitas ou encaminhar as amostras ao CDC.

As informações sobre o envio de amostras para o CDC a partir de locais dentro dos 50 estados e no Distrito de Columbia estão em: <http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>.

Em Porto Rico, ligue para 787-706-2399 e tire suas dúvidas sobre os testes. Para o envio de amostras, envie um relatório de investigação de caso de dengue (DCIR) para cada amostra. O modelo está disponível para download em: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>

Visão geral dos algoritmos de teste para detecção de infecção pelo zika vírus

Os algoritmos de testes foram projetados para acomodar a natureza temporal do aparecimento e desaparecimento de marcadores da infecção pelo zika vírus e otimizar os testes para mulheres grávidas. **Informações sobre os testes de bebês no momento do nascimento podem ser encontradas em:** <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html> e também na **Orientação provisória para avaliação e gestão de bebês com possível infecção congênita por zika vírus, disponível em:** http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w.

Os algoritmos para testes baseados na presença de sintomas, estado de gravidez e o período entre o início dos sintomas ou exposição e coleta das amostras são apresentados no final deste documento.

Amostras coletadas de todos os indivíduos sintomáticos em <14 dias após o início dos sintomas:

- Testar soro e urina com NAT para RNA do zika vírus. Um NAT para RNA positivo para zika vírus em qualquer amostra é suficiente para diagnosticar a infecção pelo zika vírus.
- Se os resultados do NAT para RNA do zika vírus forem negativos, o soro deve ser testado para presença de IgM antizika. O teste de IgM antidengue também deve ser realizado se a paciente estiver grávida ou tiver sido potencialmente exposta ao vírus da dengue. Atualmente, um ensaio IgM antizika com EUA recomenda que amostras com resultado positivo suspeito para outros flavivírus tenham testes de acompanhamento com um ensaio IgM antidengue autorizado pela FDA.

Soro coletado de indivíduos sintomáticos ≥14 dias após o início dos sintomas:

Os testes iniciais devem ser feitos com um método de detecção de IgM antizika. Para pacientes sintomáticos não grávidos, um resultado de IgM antizika reativo (duvidoso, positivo suspeito ou positivo para zika possível) é seguido por PRNT para confirmar o diagnóstico.*

Nota para os profissionais de saúde: Há dados limitados que indicam que o RNA pode persistir por mais tempo na urina e no sangue total, de modo que a coleta desses tipos de amostra, além do soro, pode ser benéfica para a realização de teste de RNA ≥14 dias após o início dos sintomas.

Critérios adicionais e estratégias de teste aplicáveis para mulheres grávidas:

- Se um resultado positivo de IgM antizika for obtido em amostras coletadas ≥14 dias após o início dos sintomas

ou possível exposição, devem ser realizados testes NAT para RNA de zika (em todos os tipos de amostras adequadas disponíveis). Se os resultados do teste NAT para RNA do zika forem negativos, deve ser realizado o teste PRNT para testar quanto à presença de anticorpos neutralizadores antizika.

- O teste de anticorpos de IgM antidengue é recomendável para gestantes sintomáticas.

Gestantes assintomáticas que atendem aos critérios epidemiológicos para teste:

- Amostras coletadas de uma mulher grávida em <14 dias da exposição devem ser testadas por NAT para RNA do zika vírus. Se o resultado for negativo, uma segunda amostra de soro deve ser coletada de 2 a 12 semanas após a exposição e testada por métodos de detecção de IgM para zika vírus.
- As amostras de soro coletadas de mulheres grávidas assintomáticas de 2 a 12 semanas após a possível exposição ou de mulheres grávidas assintomáticas que vivem em uma área de transmissão contínua devem ser testadas para IgM antizika. Se o resultado for reativo, deve ser realizado o NAT para RNA do zika vírus em todos os tipos de amostras adequadas disponíveis. Se o NAT para RNA do zika vírus for negativo, o PRNT deve ser realizado para a confirmação do resultado de IgM.

O link a seguir contém orientação clínica adicional para os profissionais de saúde que cuidam de mulheres grávidas.

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/pregnant-woman.html>

*** O PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente para teste de nenhuma amostra em Porto Rico.**

Critérios e estratégias de testes para bebês com possível infecção congênita pelo zika vírus

Informações sobre os testes de bebês no momento do nascimento podem ser encontradas em:

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html> e também na Orientação provisória para avaliação e gestão de bebês com possível infecção congênita por zika vírus, disponível em:

http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w. Abaixo estão recomendações específicas para teste de bebês com possível infecção congênita pelo zika vírus:

- Testes de laboratório do bebê por NAT para RNA do zika vírus devem ser realizados nos primeiros 2 dias de vida, se possível.
- O NAT para RNA do zika vírus deve ser realizado no soro e urina do bebê, e o ELISA IgM para zika vírus deve ser realizado simultaneamente no soro do bebê. Informações sobre coleta de amostras no momento do nascimento podem ser encontradas em: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>.
- O sangue total pode ser coletado juntamente com soro e testado por NAT para RNA, de acordo com o rótulo da EUA.
- Se o líquido cefalorraquidiano (LCR) for obtido do bebê para outras indicações clínicas, o NAT para RNA do zika vírus e o IgM do zika vírus devem ser realizados no LCR.
- A detecção do RNA de zika vírus na placenta pode confirmar a presença da infecção materna, mas não pode distinguir entre infecção materna e congênita.

- Se a amostra de soro inicial do bebê for negativa para RNA mas positiva para IgM, deve ser realizado o PRNT em amostra inicial do bebê, caso não tenha sido realizado na mãe. No entanto, o PRNT não pode distinguir entre os anticorpos da mãe e do bebê no nascimento.*

Para bebês com amostra inicial que foi negativa para RNA do zika vírus, o teste sorológico a ≥ 18 meses de vida, quando as reações de anticorpos são aquelas da criança e os anticorpos maternos diminuíram (Ades et al., 2016), pode ajudar no diagnóstico de infecção congênita pelo zika vírus. Atualmente, o teste PRNT é utilizado para essa finalidade.

- O PRNT deve ser realizado em amostra coletada de uma criança com ≥ 18 meses de idade cuja amostra inicial era positiva de IgM antizika.
- Se a amostra inicial do bebê for negativa para ELISA IgM, o PRNT aos 18 meses de idade pode ser considerado, com base em circunstâncias clínicas e epidemiológicas.

Os departamentos de saúde locais devem determinar quando implementar testes de bebês com ≥ 18 meses de vida, com base no contexto local, incluindo flavivírus em circulação, bem como circunstâncias clínicas e epidemiológicas. Para obter informações sobre as implicações dos resultados PRNT com ≥ 18 meses para o diagnóstico de infecção congênita pelo zika vírus, consulte a Orientação provisória para avaliação e gestão de bebês com possível infecção congênita por zika vírus: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>.

O link a seguir contém informações adicionais para o envio de amostras de bebês para teste. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>

***O PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente em Porto Rico para amostras de mãe e de bebê.**

Uso de ensaios do CDC por laboratórios qualificados

O NAT para RNA Triplex do CDC e o MAC-ELISA para zika do CDC (testes para IgM antizika) estão disponíveis para laboratórios qualificados nos Estados Unidos e seus territórios. Laboratórios de saúde pública qualificados são aqueles que demonstraram proficiência com métodos sorológicos com base em ELISA (para MAC-ELISA para zika do CDC) ou com NAT para RNA (para NAT para RNA Triplex do CDC) e que têm instalações, funcionários e equipamentos adequados para o manuseio seguro de amostras suspeitas de conter zika vírus, vírus da dengue ou chikungunya. Os departamentos de saúde pública estaduais, locais e territoriais interessados em obter os materiais descritos acima devem entrar em contato com LRN@cdc.gov para fazer inscrição.

Os laboratórios designados pelo CDC que realizam MAC-ELISA para zika e/ou NAT para RNA Triplex do CDC são primeiramente obrigados a demonstrar a sua capacidade com os ensaios por meio de painéis de verificação bem-sucedidos para cada ensaio. Apenas laboratórios que foram notificados pelo CDC que concluíram com sucesso os testes de verificação estão autorizados a usar os ensaios do CDC para teste de diagnóstico.

Relatório

Cada resultado de teste gerado para cada amostra deve ser reportado aos médicos como especificado nas instruções para uso de ensaio. O status da gravidez, se disponível, também deve ser reportado para permitir que os profissionais de saúde

identifiquem facilmente essas mulheres. Resultados gerados por métodos usados sob a EUA da FDA devem estar acompanhados das fichas técnicas apropriadas quando informados aos profissionais de saúde e pacientes. Fichas técnicas foram elaboradas para profissionais de saúde e pacientes para ajudar cada um a entender os resultados dos testes. Fichas técnicas autorizadas para cada ensaio sob a EUA são publicadas no site da FDA:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Tabelas e algoritmos descritos neste documento destinam-se a ajudar os laboratórios na combinação de resultados de várias amostras/métodos para tomar decisões apropriadas sobre as próximas etapas de teste.

Os documentos de orientação estão disponíveis para auxiliar na aplicação de resultados de laboratório para determinar o atendimento ao paciente e as decisões de acompanhamento:

Orientação clínica sobre o zika para profissionais de saúde que cuidam de mulheres grávidas e mulheres em idade reprodutiva, bebês, crianças e outros indivíduos sintomáticos:

<http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>

Orientação clínica sobre dengue:

<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>

Orientação clínica sobre chikungunya:

<http://www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html>

Observe que as infecções pelo zika vírus, vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental e vírus chikungunya estão na lista nacional de 2016 de notificação obrigatória: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2016/>. Portanto, os resultados de testes devem ser informados às equipes do departamento de saúde do estado ou do local para facilitar a investigação e a classificação do caso e de relatórios para o CDC.

Referências

Ades AE, Newell ML, Peckham CS, et al. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *The Lancet*. 1991; 337(8736):253–260.

Bingham AM, Cone M, Mock V, et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease — Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e2>.

Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(1):84–86.

Interim Guidance for Zika Virus Testing of Urine — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e1>.

Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>.

Lustig Y, Mendelson E, Paran N, Melamed S, Schwartz E. 2016. Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, dezembro de 2015 a abril de 2016. *Euro Surveill*. 2016; 21(26).

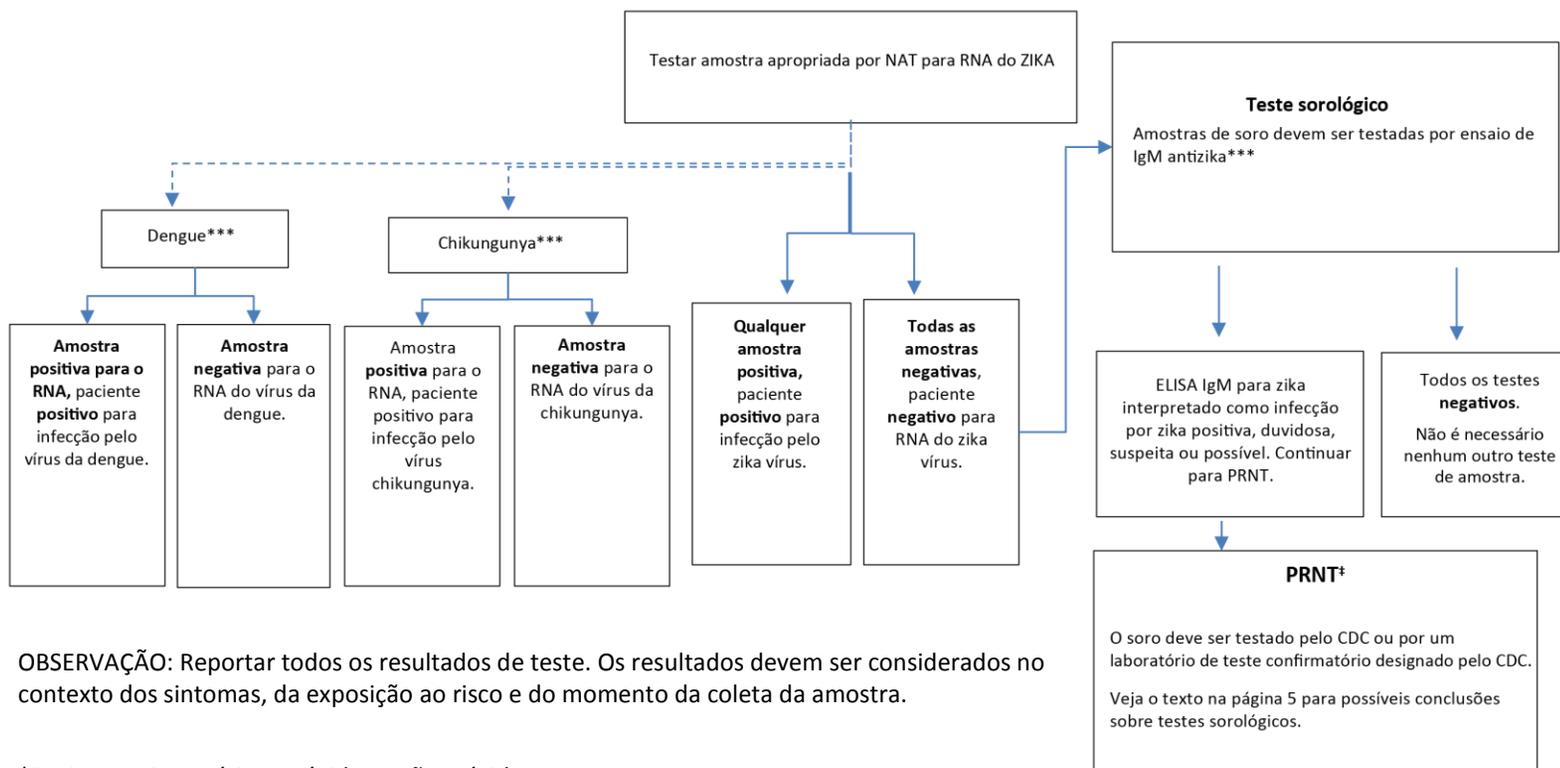
Russell, K, Oliver S, Lewis, L et al. Atualização: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65 (33);870–878. DOI: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w

Oduyebo T, Igbinosa, I, Petersen EF et al. Atualização: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(29);739–744. DOI: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e1.htm?s_cid=mm6529e1_e

Idioma inglês, versão acessível: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/laboratory-guidance-zika.pdf>

Resposta ao zika 2016: Algoritmo para testes de indivíduos sintomáticos nos EUA*

Amostras coletadas <14 dias após o início dos sintomas.



OBSERVAÇÃO: Reportar todos os resultados de teste. Os resultados devem ser considerados no contexto dos sintomas, da exposição ao risco e do momento da coleta da amostra.

*Pacientes sintomáticas grávidas e não grávidas

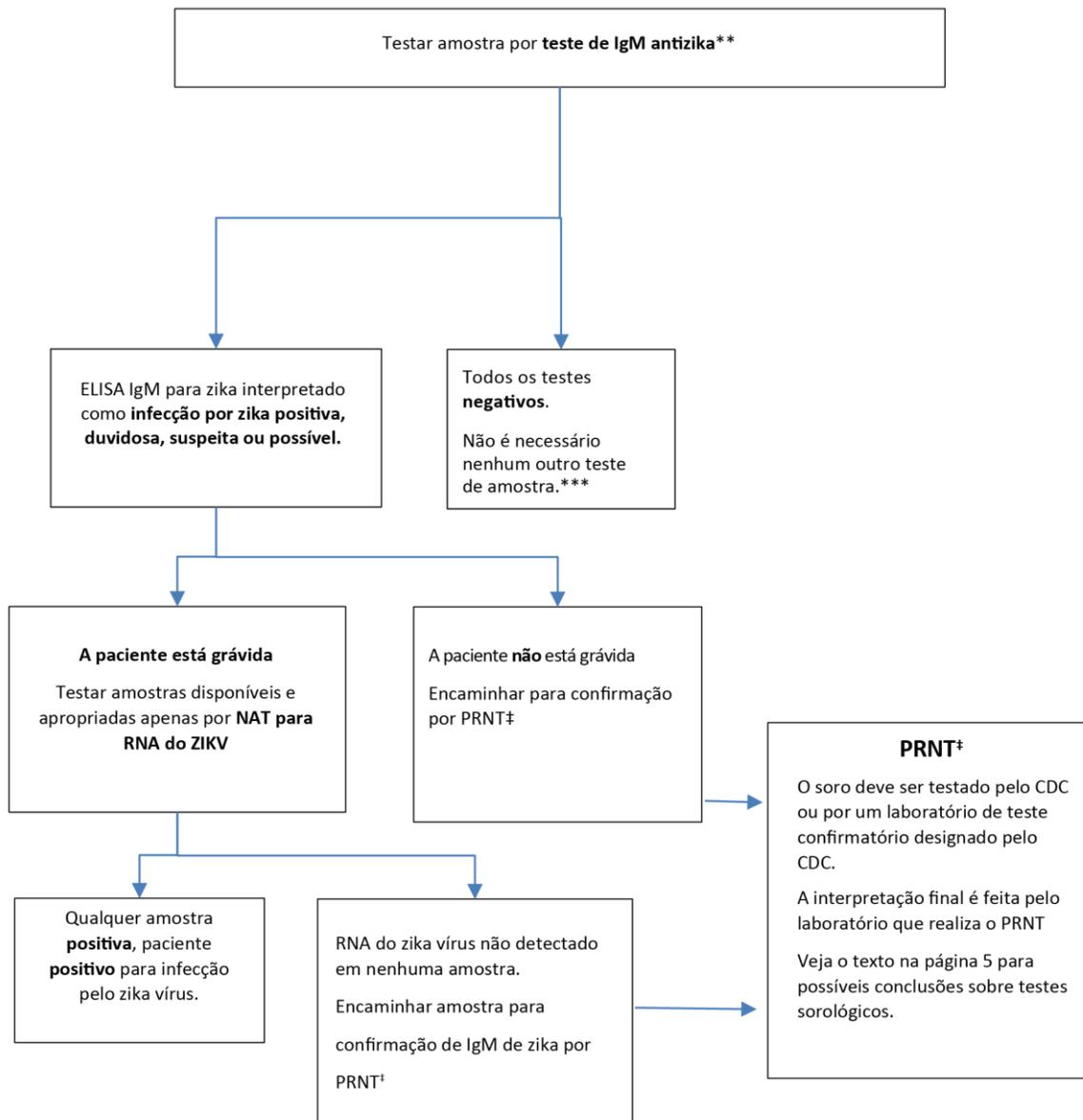
**Observe que a reatividade cruzada dos anticorpos com outros flavivírus complica a interpretação dos testes IgM antizika atuais. O teste IgM da dengue deve ser realizado para mulheres grávidas sintomáticas, indivíduos com possível exposição à dengue e quando outro resultado de flavivírus suspeito for obtido. Veja o texto nas páginas 3 e 4 para obter informações adicionais.

***Indica testes e interpretação para o ensaio Triplex do CDC. Observe ao testar urina e líquido amniótico com o ensaio Triplex do CDC, apenas reportar o resultado do zika.

‡A confirmação por PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente para Porto Rico. Consulte a página 5 para obter mais informações.

Idioma inglês, versão acessível: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals.pdf>

Resposta ao zika 2016: Algoritmo para testes de indivíduos sintomáticos nos EUA*
Amostras coletadas ≥ 14 dias após o início dos sintomas.



OBSERVAÇÃO: Reportar todos os resultados de testes às autoridades de saúde competentes. Os resultados devem ser considerados no contexto dos sintomas, da exposição ao risco e do momento da coleta da amostra.

*Pacientes sintomáticas grávidas e não grávidas

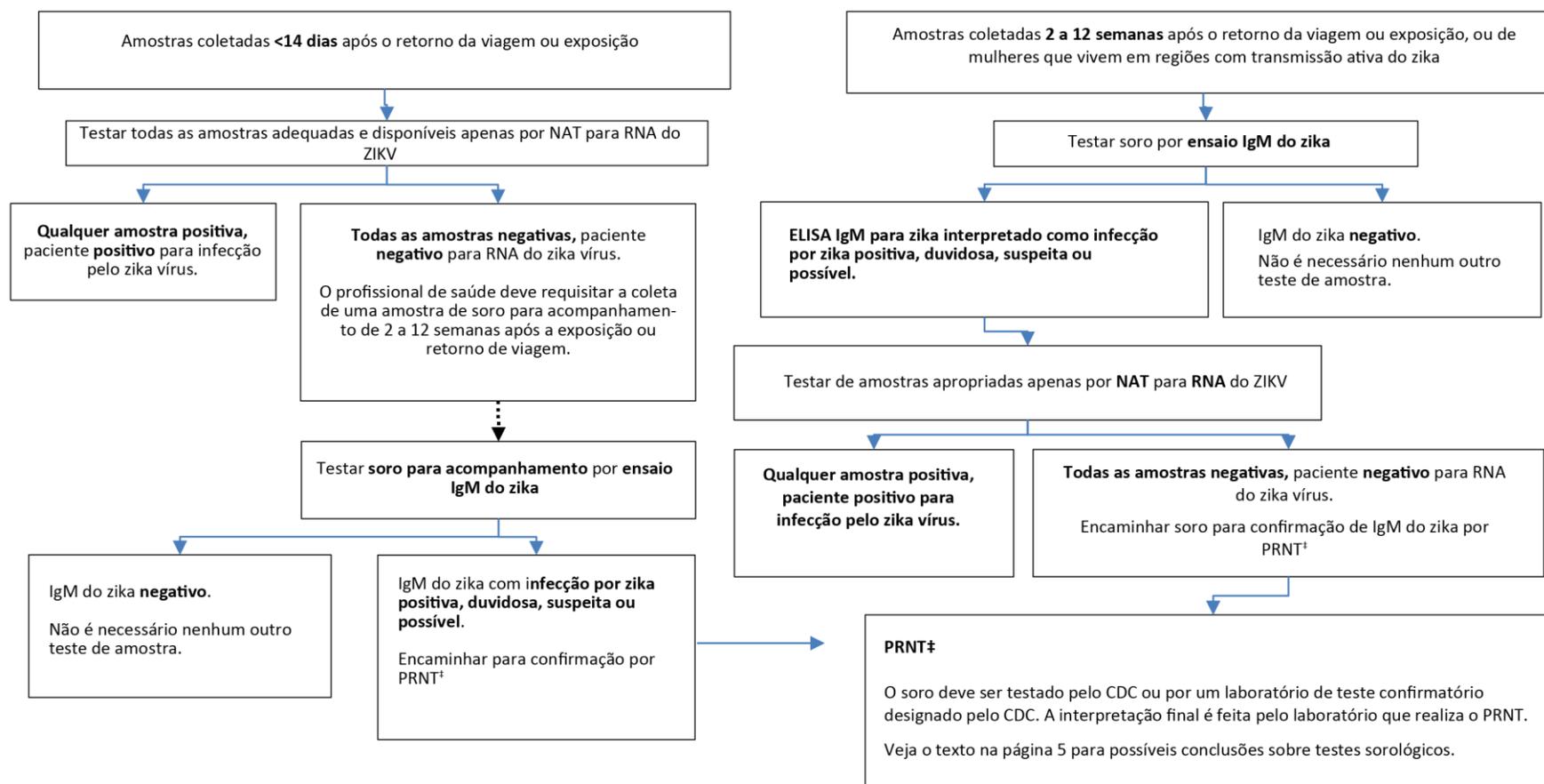
**Observe que a reatividade cruzada dos anticorpos com outros flavivírus complica a interpretação dos testes IgM antizika atuais. O teste de IgM da dengue deve ser realizado para mulheres grávidas sintomáticas, indivíduos com possível exposição à dengue e quando outro resultado de flavivírus suspeito for obtido. Veja o texto nas páginas 3 a 5 para obter informações adicionais.

*** Observe que se os testes de IgM para zika e dengue não forem reativos, testes de IgM antichikungunya também devem ser realizados para pessoas com risco de exposição ao vírus chikungunya e doença clinicamente compatível.

‡A confirmação por PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente para Porto Rico. Consulte a página 5 para obter mais informações.

Idioma inglês, versão acessível: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals-chart-2.pdf>

Resposta ao zika 2016: Algoritmo para testes de gestantes assintomáticas nos EUA que atendem aos critérios epidemiológicos



OBSERVAÇÃO: Reportar todos os resultados de testes às autoridades de saúde competentes. Os resultados devem ser considerados no contexto da exposição ao risco e do momento da coleta da amostra.

Consulte este link para obter informações adicionais para avaliar o risco epidemiológico: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>

*A confirmação por PRNT não é uma recomendação de rotina atualmente para Porto Rico. Consulte a página 5 para obter mais informações.

Idioma inglês, versão acessível: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/algorithm-for-us-testing-of-symptomatic-individuals-chart-3.pdf>